



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2003-0002921  
Application Number

출원년월일 : 2003년 01월 16일  
Date of Application JAN 16, 2003

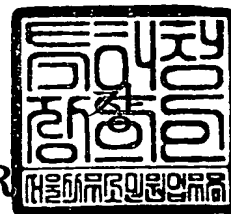
출원인 : (주)코스타 월드  
Applicant(s) KOSTARWORLD



2003 년 10 월 22 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2003.01.16
【발명의 명칭】	포르피린 유도체
【발명의 영문명칭】	PORPHYRIN DERIVATIVES
【출원인】	
【명칭】	( 주)코스타 월드
【출원인코드】	1-1998-714587-8
【대리인】	
【성명】	유동옥
【대리인코드】	9-2000-000023-2
【포괄위임등록번호】	2002-050048-7
【발명자】	
【성명】	이창희
【출원인코드】	4-2002-024684-2
【발명자】	
【성명】	김용록
【출원인코드】	4-2002-024682-0
【발명자】	
【성명】	이원영
【출원인코드】	4-1995-043895-9
【발명자】	
【성명】	이대운
【출원인코드】	4-2002-024679-7
【발명자】	
【성명】	원동훈
【출원인코드】	4-2002-024676-8
【발명자】	
【성명】	고시환
【출원인코드】	4-2002-024677-4

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 유동옥 (인)

【수수료】

【기본출원료】

17 면 29,000 원

【가산출원료】

0 면 0 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

5 항 269,000 원

【합계】

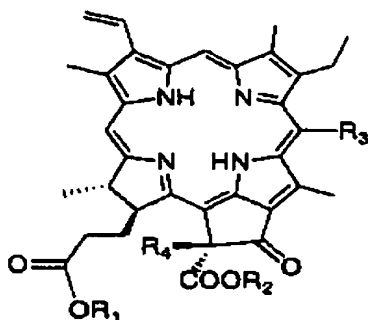
298,000 원

## 【요약서】

### 【요약】

본 발명은 광역학 치료법(PDT)에 사용되는 광민감성 물질로 유용한, 하기 화학식1로 표시되는 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질에 관한 것이다.

### 화학식 1



상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$  는 에틸, 프로필, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 헥사에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기를 나타내고,  $R_3$  는 수소, 메톡시, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 헥사에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기를 나타내며,  $R_4$  는 수소, 히드록시 또는 메톡시기를 나타내고, 상기 각 화합물은 니켈을 포함하는 전이금속의 착물일 수 있다.

### 【색인어】

포르피린, PDT, 클로린, 페오피틴 a, 페오포바이드 a

# 【명세서】

## 【발명의 명칭】

포르피린 유도체 {PORPHYRIN DERIVATIVES}

## 【발명의 상세한 설명】

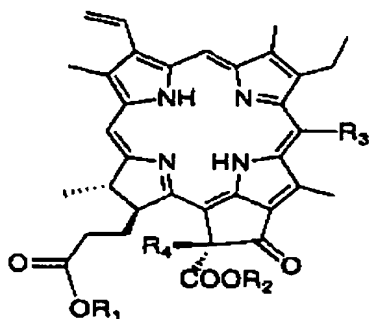
## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 광역학 치료법(PDT)에 사용되는 광민감성 물질로 유용한, 하기 화학식1로 표시되는 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질에 관한 것이다.

<2> 화학식 1

<3>



<4> 상기 식에서, R<sub>1</sub> , R<sub>2</sub> 는 에틸, 프로필, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 헥사에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기를 나타내고, R<sub>3</sub> 는 수소, 메톡시, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 헥사에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기를 나타내며, R<sub>4</sub> 는 수소, 히드록시 또는 메톡시기를 나타내고, 상기 각 화합물은 니켈을 포함하는 전이금속의 착물일 수 있다.

- <5> 광역학 치료법이란, 암세포나 각종 종양에 대한 선택성 및 광증감이 있는 광민감성 물질(photosensitizer)을 이용해 수술없이 암 등의 난치병을 치료할 수 있는 기술의 하나로서, 화학요법제와 같은 부작용이 없는 일종의 근치법이다.
- <6> 상기 광민감성 물질을 예컨대, 정맥주사에 의해 대상자에 투여하고, 이에 적절한 광(light)을 조사함으로써, 여기된 광민감성 물질이 산소분자를 활성화시켜 단일항(singlet) 상태의 산소로 변환시키거나, 새로운 라디칼을 만들거나 혹은 새로운 화학종을 만들어 암세포나 각종 종양조직만을 선택적으로 공격, 궤멸시키는 것이다.
- <7> 이러한 광민감성 물질로는 포르피린(porphyrin)류의 화합물이 대표적인데, 누에의 잠분이나 뽕잎, 녹조류 등에서 추출되는 포르피린계 화합물은 광민감성 물질로 사용하기에 적합한 분광학적 특성을 갖고 있고, 가장 중요한 성질은 비교적 세포 투과력이 큰 적색광선(700~900nm)에 의해 전자 전이를 일으키는 성질과 그에 따른 3중항 여기상태를 효율적으로 생성할 수 있다는 것이다.
- <8> 광민감성 물질로서의 포르피린 유도체는 암세포나 종양조직에 선택적으로 침투, 축적될 뿐만 아니라 화합물의 특징상 형광이나 인광을 나타내므로 종양의 조기진단으로 활용되기도 한다.
- <9> 포르피린 관련기술로서, 미국 특허(U.S. Pat. Nos. 5,633,275, 5,654,423, 5,675,001, 5,703,230 및 5,705,622)와 포토프린 II에 관한 미국 특허(U.S. Pat. No. 4,882,234)의 물질은 이미 시장에 나와 있고, 일부는 여러 임상단계에 올라 있는 것으로 알려 지고 있는데, 상기 포토프린 II는 헤마토포르피린(HpD)이 에스테르결합으로 연결된 여러 올리고머로 이루어진 혼합물이다.

<10> 또한, BPDMA(verteporphin, WO 97/29915)는 벤조포르피린 유도체로서 현재 피부암과 건선, 노인성 황반퇴화(AMD)에 특별한 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 식도 및 기관지 암의 치료에 유용한 가능성이 타진되는 m-THPC(WO 97/48393) 또는 모노아스피틸클로린(CA 2121716; JP 09071531)은 클로린 유도체들로서 클로린 유도체도 PDT에 효과적인 물질로서 다수가 특허파일에 등록되어 있는 상황이다.(WO 97/19081, WO 97/32885; EP 569113; U.S. Pat. Nos. 5,587,394, 5,648,485, 5,693,632)

<11> 이러한 포르피린계 화합물은 대부분이 메조-테트라페닐포르피린(TPP)의 유도체이거나 클로린계, 크로로필계, 푸르푸린계, 베르딘, 딜스-알더 부가물 등이 주종을 이루며, 비 포르피린계 물질로는 5-아미노레블루산, 프탈로시아닌 등이 있다.

<12> 여기서, 단일항 산소분자를 생성시키는 수율은 세포독성효과와 직접 관련이 있기 때문에, 단일항산소 생성에 대한 효율이 높으면 더욱 효과적인 세포독성효과를 나타낼 수 있는 것이다.

<13> 이것은 인체잔류시간과 더불어 광역학치료에 아주 중요한 요소로서, 개선의 여지를 많이 남겨두고 있다고 볼 수 있다.

<14> 그런데, 광민감성 물질로서 현재 임상적으로 많이 사용되고 있는 상기 포토프린은, 광민감성 물질의 인체 체류시간이 길어 광독성이 큰 단점이 있으며, 양자수율 또한 개선의 여지가 많다.

# 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<15> 따라서, 본 발명에서는, 상기 종래의 광민감성 물질의 단점을 개선한 것으로, 유기합성을 통하여 얻어진 새로운 변형된 클로린계 물질로서, 단일항 상태의 산소를 생성시키는 양자수

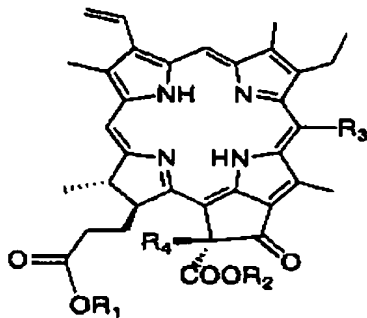
율이 우수하고 물리적 안정성이 좋으며, 기존의 포토프린보다 세포독성효과가 우수한 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질을 제공하고자 한다.

【발명의 구성 및 작용】

<16> 본 발명은 광역학 치료법(PDT)에 사용되는 광민감성 물질로 유용한, 하기 화학식1로 표시되는 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질에 관한 것이다.

<17> 화학식 1

<18>



<19> 상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$  는 각각 상기에서 정의한 바와 같다. 또한, 상기 화합물은 니켈을 포함하는 전이금속의 착물일 수 있다.

<20> 상기 본 발명의 화학식1에서, 특히  $R_1$ ,  $R_2$  가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 테트라에틸렌글리콜, 헵타에틸렌글리콜 또는 메톡시트리에틸렌글리콜기이고,  $R_3$  는 수소이거나 혹은 메틸옥시, 에틸옥시, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜 또는 트리에틸렌글리콜기,  $R_4$  는 수소 또는 히드록시기가 바람직하며, 상기  $R_1$  과  $R_3$  는 서로 같고,  $R_2$  는  $R_1$  또는  $R_3$  와 같지 않다.

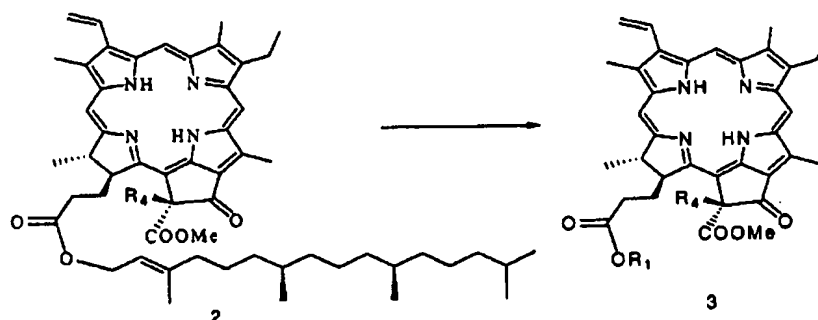
<21> 이하, 각 반응식을 통해 본 발명을 좀더 상세히 설명한다.



<22> 본 발명의 화학식1의 포르피린 유도체 또는 그 염은, 건조된 잠분 또는 녹조류로부터 유기용매(물, 클로로포름, 알코올, 아세톤)를 이용하여 페오피틴(pheophytin) a 또는 10-히드록시페오피틴 a 를 추출하고, 관크로마토그래피, TLC 등으로 분리하며, 이들을 산 또는 염기의 존재하에서 실온 또는 환류의 조건에서 메탄올과 반응시켜 페오포바이드(pheophorbide) a 메틸 에스테르 또는 10-히드록시페오포바이드 a 메틸에스테르를 얻은 다음, 이를 출발물질로 사용하여 질소기류하에서 빛이 차단된 상태에서 반응시켜 얻는다.

<23> 반응식 1

<24>



<25> (화학식 2)

(화학식 3)

<26> 상기 식에서, R<sub>1</sub> 은 수소, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 메톡시트리에틸렌글리콜 혹은 폴리에틸렌글리콜기를 나타내고, R<sub>4</sub> 는 수소 또는 히드록시기를 나타낸다.

<27> 정제된 페오피틴 a 를, 통상의 알코올 또는 글리콜을 사용하고 산의 존재하에서 적당한 온도에서 반응시켜 용매를 제거한 후, 남은 고체를 관크로마토그래피로 정제하여 포르피린 유도체를 합성한다. 구체적인 반응공정을 실시예1~3을 통해 알아 본다.

<28> 실시예 1

<29> 50mL 반응용기에 페오피틴 a(화학식2) 60mg, 디클로로메탄 3mL과 디에틸렌글리콜 20mL를 넣고 교반한다.

<30> 여기에 황산 1mL를 가하고 23시간 교반한 후, 탄산수소나트륨 수용액을 넣는다.

<31> 클로로포름으로 추출하고 유기용매를 제거한 다음, 남아있는 고체를 관크로마토그래피법으로 분리하여 39mg의 원하는 화합물(화학식 3)을 얻었다.

<32>  $^1\text{H}$  NMR(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 9.51 (s, 1H, *meso*-H), 9.37 (s, 1H, *meso*-H), 8.56 (s, 1H, *meso*-H), 7.99 (dd, 1H,  $J = 6.2, 11.6$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 6.29 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.28 (s, 1H, CH), 6.18 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.48-4.41 (m, 1H, CH), 4.24-4.22 (m, 1H, CH), 4.19-4.04 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.71-3.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.64-3.42 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68-2.15 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.82 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.69 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.56 (br s, 1H, N-H), -1.61 (br s, 1H, N-H).

<33> 실시예 2

<34> 상기 실시예1과 같은 방법으로, 페오피틴 a 60mg, 메톡시트리에틸렌글리콜 30mL로부터 목적으로 하는 화합물 29mg을 얻었다.

<35>  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 9.45 (s, 1H, *meso*-H), 9.30 (s, 1H, *meso*-H), 8.55 (s, 1H, *meso*-H), 7.93 (dd, 1H,  $J = 6.2, 11.5$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 6.26 (s, 1H, CH), 6.25 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.14 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.49-4.44 (m, 1H, CH), 4.22-4.20 (m, 1H, CH), 4.15-4.02 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.60 (q, 2H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2$ ), 3.51-3.45 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.41-3.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.65-2.18 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.81 (d, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.68-1.64 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.51 (br s, 1H, N-H), -1.67 (br s, 1H, N-H).

<36> 실시예 3

<37> 상기 실시예1과 같은 방법으로, 10-히드록시페오피틴 a 34mg, 메톡시트리에틸렌글리콜 20mL로부터 목적으로 하는 화합물 22mg을 얻었다.

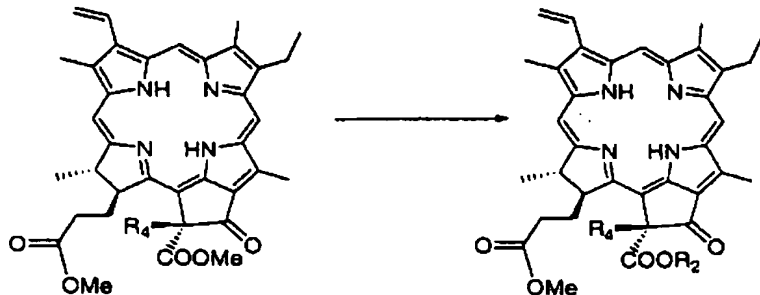
&lt;38&gt;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 9.62 (s, 1H, *meso*-H), 9.49 (s, 1H, *meso*-H), 8.65 (s, 1H, *meso*-H), 8.03 (dd, 1H,  $J = 6.3, 11.4$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.31 (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.20 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.78 (s, 1H, OH), 4.52-4.47 (m, 1H, CH), 4.30-4.14 (m, 3H, CH and  $\text{OCH}_2$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63-3.57 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.47-3.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.27 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.02-2.95, 2.64-2.57 and 2.35-2.21 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.71 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.60 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.30 (br s, 1H, N-H), -1.83 (br s, 1H, N-H)

&lt;39&gt;

반응식 2

&lt;40&gt;



&lt;41&gt;

(화학식 4)

(화학식 5)

&lt;42&gt;

상기 식에서,  $\text{R}_2$  는 브로모프로필, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 메톡시트리에틸렌글리콜 혹은 폴리에틸렌글리콜기를 나타내고,  $\text{R}_4$  는 수소 또는 히드록시기를 나타낸다. 구체적인 반응공정을 실시예 4 및 5를 통해 알아 본다.

&lt;43&gt;

실시예 4

&lt;44&gt;

30mL 반응용기에 메틸페오포바이드 a 메틸에스테르(화학식 4) 20mg, 피리딘 4mg 및 톨루엔 8mL를 넣는다. 여기에 3-브로모-1-프로판올 0.003mL를 넣은 후, 5시간 동안 가열하였다.

&lt;45&gt;

염화암모늄 수용액으로 씻고, 메틸렌클로라이드로 추출한 다음, 용매를 제거한 후 남은 물질을 관크로마토그래피로 분리하여 11mg의 목적물(화학식 5)을 얻는다.

&lt;46&gt;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.52 (s, 1H, *meso*-H), 9.38 (s, 1H, *meso*-H), 8.56 (s, 1H, *meso*-H), 7.99 (dd, 1H,  $J = 6.2, 11.7$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 6.28 (d, 1H,  $J = 19.3$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.26 (s, 1H, CH), 6.18 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.52-4.45 (m, 3H, CH and  $\text{OCH}_2$ ), 4.24-4.22 (m, 1H, CH), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.47-3.34 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68-2.17 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.69 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 0.54 (br s, 1H, N-H), -1.62 (br s, 1H, N-H).

&lt;47&gt;

실시예 5

&lt;48&gt;

상기 실시예4와 같은 방법으로, 반응용기에 메틸페오포바이드 a 메틸에스테르 100mg, 피리딘 16mg 과 톨루엔 15mL를 넣는다. 여기에 트리에틸렌글리콜 0.033mL를 넣고 질소기류 하에서 16시간 동안 가열한다.

&lt;49&gt;

메틸렌클로라이드로 추출하고 용매를 제거한 후 남은 물질을 관크로마토그래피로 분리하여 목적하는 화합물 73mg을 얻었다.

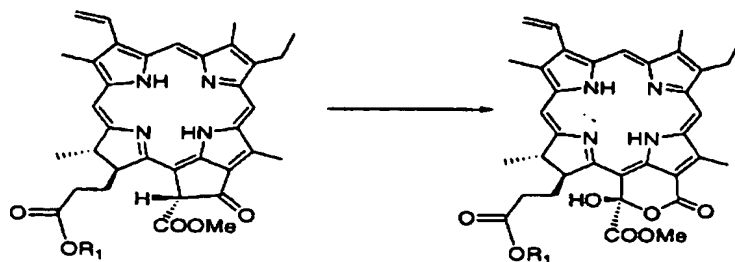
&lt;50&gt;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.53 (s, 1H, *meso*-H), 9.40 (s, 1H, *meso*-H), 8.57 (s, 1H, *meso*-H), 8.00 (dd, 1H,  $J = 6.3, 11.5$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 6.30 (d, 1H,  $J = 18.1$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.27 (s, 1H, CH), 6.19 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.49-4.45 (m, 3H, CH and  $\text{OCH}_2$ ), 4.26-4.24 (m, 1H, CH), 3.72-3.66 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  and  $\text{OCH}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49-3.39 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.31 (t, 2H,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.26-3.23 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$ ), 2.66-2.21 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  and OH), 1.82 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.70 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.54 (br s, 1H, N-H), -1.62 (br s, 1H, N-H).

&lt;51&gt;

반응식 3

&lt;52&gt;



<53> (화학식 6) (화학식 7)

<54> 상기 식에서, R<sub>1</sub> 은 메틸, 에틸, 에틸렌글리콜기이다. 구체적인 반응공정을 실시예6을 통해 알아 본다.

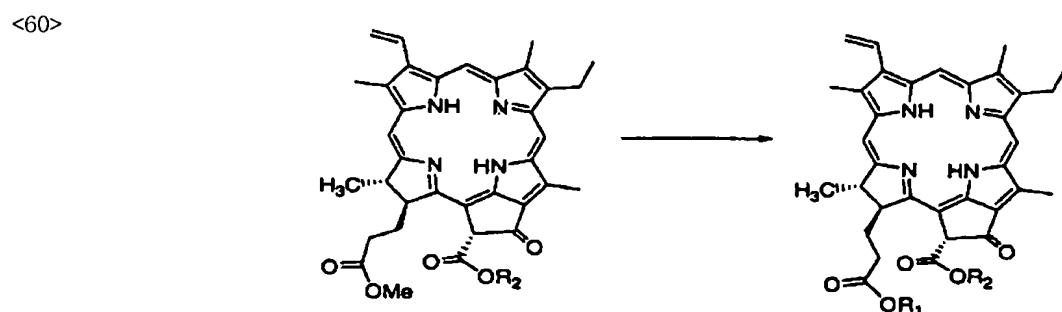
<55> 실시예 6

<56> 30mL 반응용기에 메틸페오포바이드 a 메틸에스테르(화학식 6) 50mg, 피리딘 8mg 및 옥사진 23mg을 톨루엔 10mL에 녹이고 5시간 동안 가열한다.

<57> 염화암모늄 수용액으로 씻고, 메틸렌클로라이드로 추출한 다음, 용매를 제거하고 남은 물질을 관크로마토그래피로 분리하여 목적하는 화합물(화학식 7)을 21mg 얻었다.

<58> <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 89.76 (s, 1H, *meso*-H), 9.54 (s, 1H, *meso*-H), 8.71 (s, 1H, *meso*-H), 8.01 (dd, 1H, *J* = 6.2, 11.6 Hz, CH=CH), 6.34 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6.18 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6.09 (s, 1H, OH), 4.47-4.42 (m, 1H, CH), 4.07-4.05 (m, 1H, CH), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.74 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.61-1.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.71 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.60 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), -1.09 (br s, 1H, N-H), -1.41 (br s, 1H, N-H).

<59> 반응식 4



<61> (화학식 8) (화학식 9)

<62> 상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$  는 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 메톡시트리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기이다. 구체적인 반응공정을 실시예7을 통해 알아 본다.

<63> 실시예 7

<64> 100mL 반응용기에 화학식 8의 화합물 30mg, 트리에틸렌글리콜 20mL를 넣고 교반하면서 황산 1mL를 넣는다.

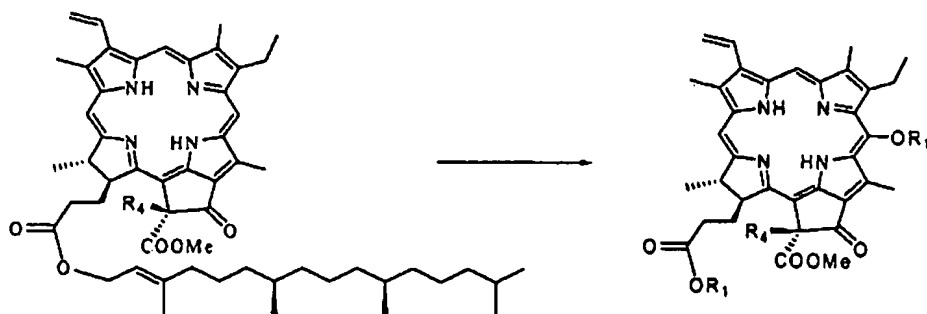
<65> 23시간 교반한 후 탄산수소나트륨 수용액으로 씻고, 에틸아세테이트로 추출한 다음, 용매를 제거하고 남은 물질을 판크로마토그래피로 분리하여 목적하는 물질(화학식 9) 32mg을 얻었다.

<66>  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 9.53 (s, 1H, *meso*-H), 9.40 (s, 1H, *meso*-H), 8.57 (s, 1H, *meso*-H), 8.00 (dd, 1H,  $J = 6.4, 11.5$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 6.30 (d, 1H,  $J = 17.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.29 (s, 1H, CH), 6.19 (d,

<67> 1H,  $J = 12.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.49-4.44 (m, 3H, CH and  $\text{OCH}_2$ ), 4.26-4.24 (m, 1H, CH), 4.15-4.07 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.74-3.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  and  $\text{OCH}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.58-3.43 (m, 14H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.35 (t, 2H,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.30-3.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66-2.02 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  and OH), 1.82 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.70 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.55 (br s, 1H, N-H), -1.62 (br s, 1H, N-H).

<68> 반응식 5

<69>



(화학식 10)

(화학식 11)

<70>

<71> 상기 식에서, R<sub>1</sub> 은 메틸, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜기이며, R<sub>4</sub> 는 수소 또는 히드록시기이다. 구체적인 반응공정을 실시예8을 통해 알아 본다.

<72> 실시예 8

<73> 50mL 반응용기에 페오피틴 a (화학식 10) 60mg을 소량의 디클로로메탄에 녹이고, 디에틸렌글리콜 20mL와 황산 1mL를 넣고 23시간 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가한 뒤, 유기층을 클로로포름으로 추출한다.

<74> 용매를 제거하고 남은 물질을 판크로마토그래피로 분리하여 목적하는 물질(화학식 11) 2mg을 얻었다.

<75> <sup>1</sup>H NMR  
(CDCl<sub>3</sub>): δ9.26 (s, 1H, *meso*-H), 8.34 (s, 1H, *meso*-H), 7.92 (dd, 1H, *J* = 6.0, 11.8 Hz, CH<sub>2</sub>=CH), 6.33 (s, 1H, OH), 6.25 (d, 1H, *J* = 17.8 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6.17 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 4.88 (br s, 2H, OH), 4.76-4.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.41-4.33 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 4.27-4.23 (m, 2H, CH and OCH<sub>2</sub>), 3.96-3.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88-3.80 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75-3.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75-2.00 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.03 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.64 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.87 (br s, 1H, N-H), -1.85 (br s, 1H, N-H).

#### 【발명의 효과】

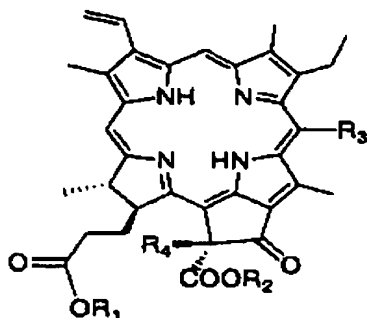
<76> 이상 설명한 바와 같이, 본 발명의 화학식1의 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질에 따르면, 기존의 광민감성 물질의 단점을 개선한 것으로, 단일항 상태의 산소를 생성시키는 양자수율이 우수하고 물리적 안정성이 좋으며, 기존의 포토프린보다 세포 독성효과가 우수하여 관련 분야에의 이용 및 응용이 가능하다 하겠다.

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

하기 화학식1로 표시되는 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질.

화학식 1



상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$  는 에틸, 프로필, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 헥사에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기를 나타내고,  $R_3$  는 수소, 메톡시, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 헥사에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기를 나타내며,  $R_4$  는 수소, 히드록시 또는 메톡시기를 나타내고, 상기 각 화합물은 니켈을 포함하는 전이금속의 착물일 수 있다.

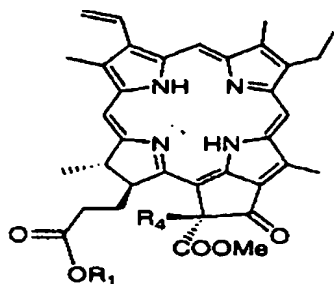
## 【청구항 2】

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식3으로 표시되는 것을 특징으로 하는 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질.

화학식 3





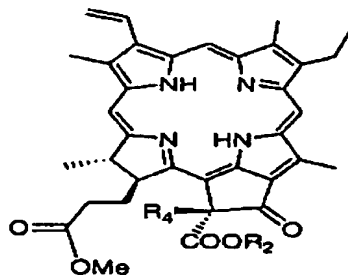
상기 식에서,  $R_1$  은 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 메톡시트리에틸렌글리콜 혹은 폴리에틸렌글리콜기를 나타내고,  $R_4$  는 수소 또는 히드록시기를 나타낸다.

### 【청구항 3】

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식5로 표시되는 것을 특징으로 하는 포르피린 유도체 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 물질.

화학식 5



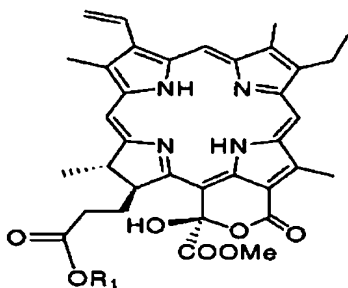
상기 식에서,  $R_2$  는 브로모프로필, 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 메톡시트리에틸렌글리콜 혹은 폴리에틸렌글리콜기를 나타내고,  $R_4$  는 수소 또는 히드록시기를 나타낸다.

## 【청구항 4】

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식7로 표시되는 것을 특징으로 하는 포르피린 유도체 또는 그 것의 약제학적으로 허용 가능한 물질.

화학식 7



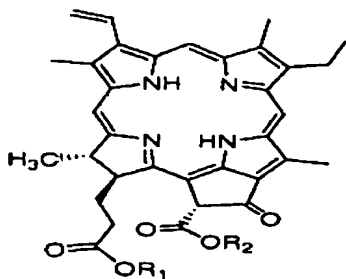
상기 식에서,  $R_1$  은 메틸, 에틸, 에틸렌글리콜기이다.

## 【청구항 5】

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식9로 표시되는 것을 특징으로 하는 포르피린 유도체 또는 그 것의 약제학적으로 허용 가능한 물질.

화학식 9



상기 식에서,  $R_1$  ,  $R_2$  는 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜, 트리에틸렌글리콜, 메톡시트리  
에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜기이다.